

PROJETS DE RECHERCHE

ASSOCIATION DE BIOPHYSIQUE COMPUTATIONNELLE ET THEORIQUE

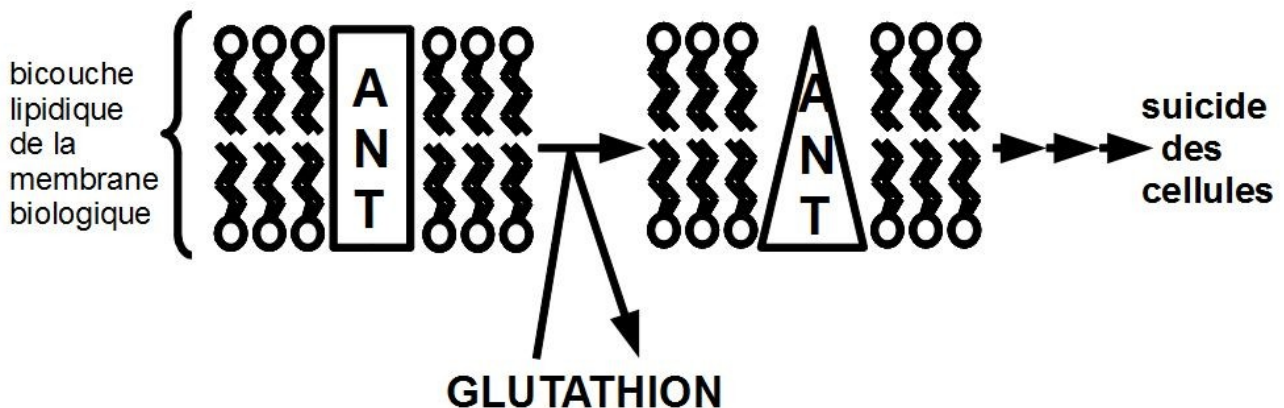
- Dr Philippe HUETZ -

Nous nous intéressons à des mécanismes importants pour la biologie et notamment certaines maladies comme le cancer ou Alzheimer, Parkinson (maladies neurodégénératives), à l'échelle moléculaire.

Notre approche est computationnelle, à savoir nous étudions ces mécanismes à l'aide de calculs sur ordinateurs (ou supercalculateurs).

EXEMPLES DE MECANISMES ETUDIES

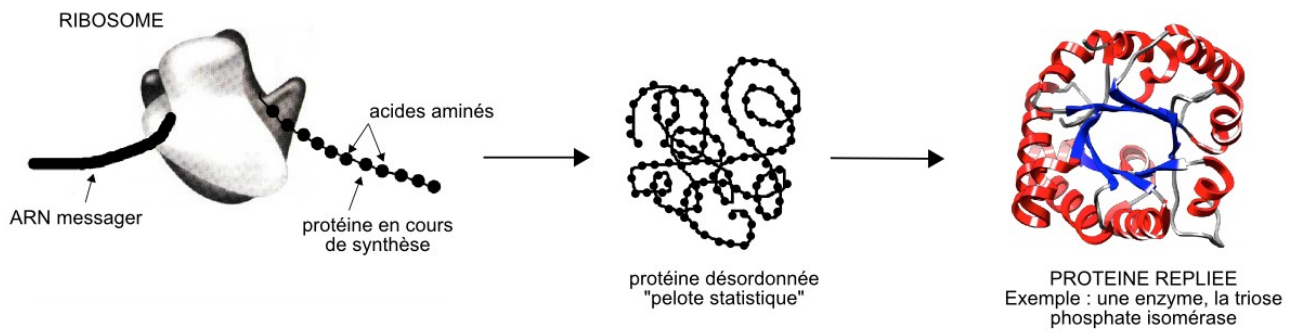
I - Réaction entre une protéine intégrée dans une membrane biologique, appelée ANT, et le GLUTATHION, aboutissant à la formation d'une liaison qui va induire un changement de conformation de cette protéine. Ceci va amener la cellule à entrer en APOPTOSE, à savoir le mécanisme de suicide programmé dans le génome de toutes les cellules, quelles qu'elles soient.



Nous modélisons cette réaction et essayons de comprendre son mécanisme exact. Pour pouvoir avoir accès à des résultats précis, nous sommes obligés d'utiliser des logiciels qui implémentent des outils de la CHIMIE QUANTIQUE (exemple : GAUSSIAN 09).

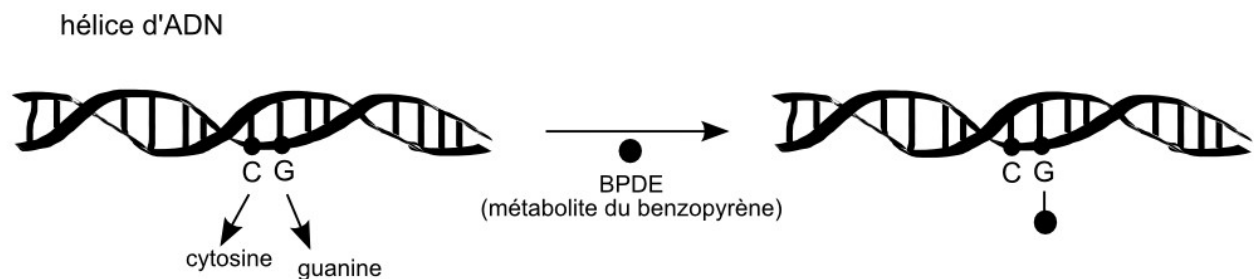
INTERET ULTIME : Arriver à provoquer spécifiquement le suicide des cellules cancéreuses. Cette stratégie concerne donc TOUS LES TYPES DE CANCER.

II - Nous venons d'évoquer un changement de conformation induit par une réaction avec une autre molécule, mais lorsqu'une protéine est synthétisée (au niveau des ribosomes dans la cellule), elle ne va que progressivement adopter sa structure tridimensionnelle finale, qui sera une STRUCTURE FONCTIONNELLE UNIQUE et liée UNIQUEMENT à la SEQUENCE DE SES ACIDES AMINES. Ceci est ce que l'on appelle le CODE DU REPLIEMENT DES PROTEINES, tout aussi important que le code génétique.

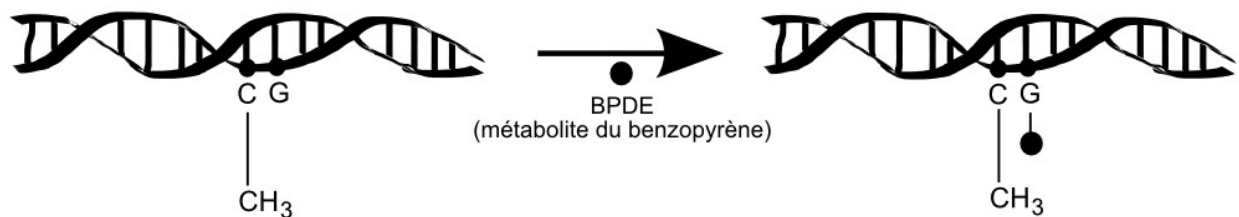


Ceci est un autre aspect que nous étudions, d'une importance capitale pour la compréhension des FONCTIONS DES PROTEINES et la SYNTHÈSE DE NOUVEAUX MEDICAMENTS.

III - Une réaction qui concerne plus particulièrement le cancer des poumons est la fixation sur l'ADN d'un métabolite du benzopyrène, une molécule hautement carcinogène présente dans la fumée de cigarette ou les gaz d'échappement des moteurs diesel.



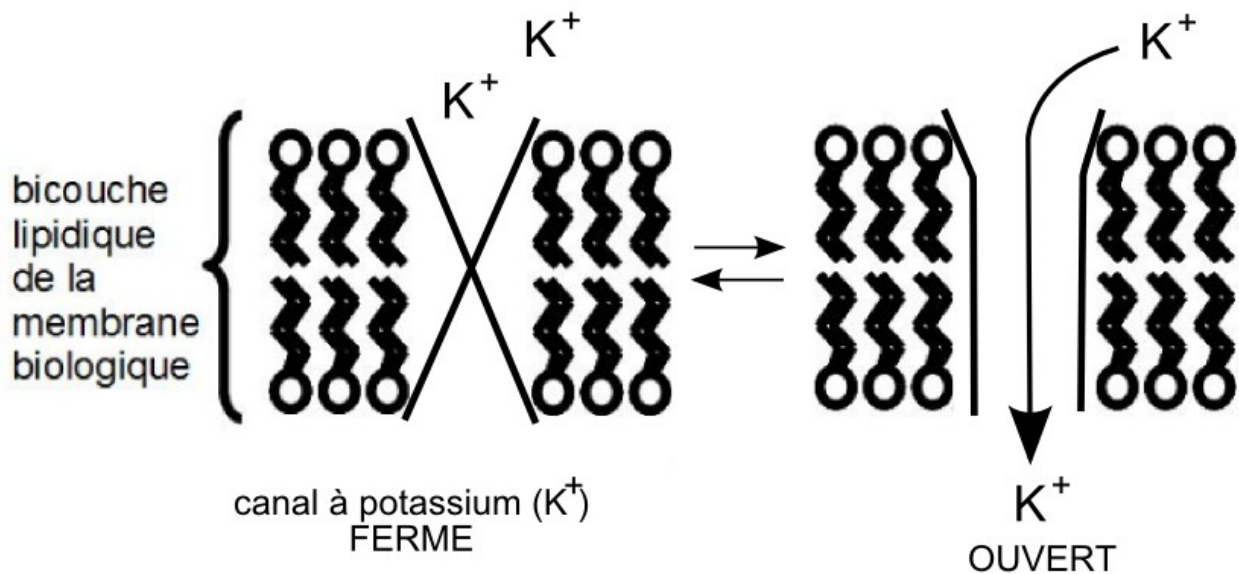
MAIS : Lorsqu'une cytosine voisine est méthylée (c'est-à-dire addition d'un groupement $-CH_3$), la réaction avec le BPDE est GRANDEMENT FAVORISEE :



Pourquoi ?? C'est ce que nous essayons de déterminer.

INTERET : La compréhension de ce mécanisme permettrait d'élaborer des médicaments empêchant la fixation ou la favorisation de la fixation du BPDE sur l'ADN et ses effets cancérogènes.

IV - FONCTIONNEMENT DES CANAUX IONIQUES = PROTEINES CANAL



BUT : CALCULS PRECIS DE CHARGES ELECTRONIQUES ET D'ENERGIE, permettant de mieux comprendre le fonctionnement des canaux ioniques. On ne sait toujours pas expliquer en effet pourquoi le potassium dans ces canaux PASSE BEAUCOUP MIEUX QUE LE SODIUM.

INTERET : La perte ou dégénérescence des neurones peut découler d'un exode massif de potassium. Une meilleure compréhension des mécanismes de ces canaux permettrait d'élaborer des médicaments plus efficaces pour Alzheimer (réduction de l'apoptose neuronale).

V - Nous prospectons actuellement des METHODES MATHÉMATIQUES permettant de calculer plus efficacement des CHARGES ELECTRONIQUES PARTIELLES sur des lipides ou des protéines dans le but de mieux comprendre la dynamique et les interactions des lipides dans les membranes biologiques ou le processus de repliement des protéines. Ceci fait appel à des méthodes mathématiques et bioinformatiques de pointe (exemple : réseaux neuronaux). (Profs Stéphane CHRETIEN, Marc TULOUP.)

CHARGE PARTIELLE :

Ion potassium K^{+1} en solution aqueuse.

Mais à proximité d'une protéine, sa charge PEUT VARIER :

Exemple :

